

Acetato cálcico. Una buena alternativa al carbonato cálcico, como quelante del fósforo, en los pacientes en hemodiálisis con riesgo de hipercalcemia

A. Foraster, M. T. González*, J. Carreras, M. L. Prieto, J. Sampietro, R. Bonnín** y E. Andrés*

Centre Nefrològic Baix Llobregat. Servicio de Nefrología* y Lab. Hormonal** (Departamento de Bioquímica). C.S.U. Bellvitge.

RESUMEN

La aparición de los quelantes de fósforo (P) portadores de calcio (Ca) ha permitido obviar las complicaciones a que daban lugar los quelantes aluminicos. Por el contrario el aporte de dosis elevadas de Ca ha elevado el riesgo de hipercalcemia en pacientes con hiperparatiroidismo (HPT) secundario severo, que deben recibir dosis elevadas de calcitriol, así como en pacientes con enfermedad ósea adinámica.

Se ha descrito que el acetato cálcico es menos hipercalcemiante que el carbonato, a dosis equivalentes de quelante.

El objetivo de nuestro estudio es comparar la eficacia en la quelación del P entre el acetato y el carbonato cálcico, en pacientes tratados con hemodiálisis periódicas (HDP), con cifras elevadas de Ca y diferentes grados de HPT secundario. Se han estudiado 24 pacientes con cifras de calcio elevadas (entre 2,6 y 2,9 mmol/l) distribuidos aleatoriamente en dos grupos: uno ha seguido recibiendo carbonato cálcico y el segundo ha pasado a recibir una dosis equivalente de acetato cálcico. Se han determinado Ca, P y PTH-i al inicio y a los tres meses. Los resultados muestran que si bien las cifras de PTH-i no han variado de forma significativa en ninguno de los dos grupos, los niveles de Ca y P han descendido de forma significativa en el grupo de pacientes transferido a acetato cálcico. De estos datos concluimos que nuestra experiencia apoya las publicaciones anteriores que presentan el acetato cálcico como un tratamiento quelante de elección en los pacientes en programa de HDP con riesgo de hipercalcemia.

Palabras clave: **Acetato cálcico. Quelantes del fósforo. Hemodiálisis. Hipercalcemia. Carbonato cálcico.**

Recibido: 15-XII-97
En versión definitiva: 31-III-98
Aceptado: 3-IV-98

Correspondencia: Dra. M.^a Teresa González
Servei de Nefrologia
C.S.U. Bellvitge
Feixa Llarga, s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

CALCIUM ACETATE. A GOOD ALTERNATIVE TO CALCIUM CARBONATE FOR TREATING HYPERPHOSPHOREMIA IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS WITH HIGH RISK OF HYPERCALCEMIA

SUMMARY

The reintroduction of calcium compounds for the treatment of hyperphosphoremia has prevented aluminum complications, but patients treated with these calcium-compounds have a high risk of hypercalcemia, mainly those with severe hyperparathyroidism needing high doses of calcitriol. These risk of hypercalcemia has also been described in patients with low bone turnover. A review of the literature seems to assess that calcium acetate produces less hypercalcemia than calcium carbonate.

The aim of our study is to compare the efficacy of calcium acetate versus calcium carbonate in order to control hyperphosphoremia, in patients on long-term hemodialysis therapy with hypercalcemia and different degrees of secondary hyperparathyroidism. We have studied 24 patients with serum calcium levels between 2.6 and 2.9 mmol/l randomly distributed in 2 groups. One group maintained the same doses of calcium carbonate than before and the second group was transferred to equivalent doses of calcium acetate. Serum calcium, phosphorus and i-PTH were measured in all patients at the beginning of the study and 3 months later. They were no significant differences in i-PTH levels. Calcium and phosphorus decreased significantly in patients receiving calcium acetate and remained unchanged in the calcium carbonate group. From these data we agree with other authors that calcium acetate could be the first choice for the treatment of hyperphosphoremia, in patients on long term hemodialysis therapy and high risk of hypercalcemia.

Key words: *Calcium acetate. Hyperphosphoremia. Hemodialysis. Hypercalcemia. Calcium carbonate.*

INTRODUCCION

Es de todos conocido que los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan retención de P como consecuencia de la disminución del Tm renal de fosfato¹. La instauración progresiva de hiperfosforemia puede controlarse, al principio, con dietas pobres en P, pero a medida que progresa sólo puede controlarse administrando quelantes, es decir, sustancias que por vía oral bloquean su absorción a nivel intestinal, siendo excretado en forma de complejo por las heces.

Aunque durante años el carbonato cálcico fue uno de los quelantes más utilizados² las elevadas dosis necesarias y la falta de existencia en el mercado de un preparado que fuera bien tolerado por los pacientes hizo introducir como quelante de elección el hidróxido de aluminio. Tras unos años de ser utilizado se ha demostrado ampliamente en la literatura los efectos nocivos del aluminio (Al)³. Este elemento se acumula en los huesos provocando una patología asociada igual de grave, si cabe, que la

osteitis fibrosa que intenta prevenir, pudiendo acumularse además en tejidos blandos, de gran importancia para la economía, como el cerebro. Su depósito da lugar a la demencia aluminica que conduce, tras un cuadro de convulsiones y coma, a la muerte del individuo.

Es por ello que se despertó un gran interés en intentar hallar compuestos quelantes del fósforo que no fueran portadores de aluminio y se recayó de nuevo en los compuestos de calcio, como el carbonato o el acetato cálcico. El riesgo que aporta la administración de estos quelantes es la hipercalcemia⁴ que obliga en ocasiones a reducir la dosis o retirarlos. El objetivo terapéutico es encontrar el compuesto que con la menor dosis de calcio administrada produzca el mayor efecto quelante del fósforo.

Con este objetivo hemos realizado nuestro estudio comparando los efectos de los dos quelantes portadores de calcio que actualmente se hallan comercializados en España: el acetato y el carbonato cálcico.

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado 24 pacientes afectos de insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis periódicas que presentaban diferentes grados de hiperfosforemia, así como de hiperparatiroidismo secundario, pero que tenían como característica común el estar tratados con carbonato cálcico para quelar el fósforo y tenían todos cifras de calcemia entre 2,6 y 2,9 mmol/l (10,4 a 11,6 mg/dl). La edad media de los pacientes en el grupo carbonato era de 60,8 ± 11,2 a. y en los del grupo acetato era de 61,2 ± 11,6 a. El tiempo que llevaban los pacientes en hemodiálisis al iniciar el estudio era de 7,8 ± 4 a. para los del grupo carbonato y de 6 ± 3 a. para el acetato.

Estos pacientes se dividieron aleatoriamente, mediante una tabla de números randomizados, en dos grupos. Doce pacientes se mantuvieron en tratamiento con carbonato cálcico mientras que los 12 restantes se cambiaron a acetato cálcico a dosis equivalentes. El carbonato cálcico se administró en polvo soluble en agua, comercializado en sobres de 2,5 g de producto y el acetato cálcico se administró en cápsulas de 500 mg. Aunque la dosis de la sal administrada era equivalente no lo era la cantidad de calcio elemento ya que para 100 mg de sal, el carbonato contiene 40 mg de calcio mientras que el acetato tiene 25,4 mg de calcio.

La dosis media de calcio elemento que recibieron los pacientes del grupo carbonato fue de 1627 ± 456 mg/d mientras que en los del grupo acetato fue de 773 ± 369 mg/d.

En todos los pacientes se realizaron determinaciones basales de calcio, fósforo (Hitachi) y PTH-i (Nichols Institute) y se repitieron estas determinaciones a los tres meses de seguimiento.

La concentración de calcio en el baño de diálisis, para todos los pacientes, fue de 1,25 mmol/l. No se modificaron los parámetros de diálisis ni el filtro empleado durante todo el estudio.

En el grupo que continuó recibiendo carbonato cálcico dos pacientes recibieron calcitriol durante el estudio a la misma dosis que recibían previamente y en un tercero se paró el calcitriol en el momento de iniciar el estudio (ver tabla I).

En el grupo acetato tres pacientes recibieron durante el estudio las mismas dosis de calcitriol I.V u oral que recibían previamente; en un paciente se retiró el calcitriol al inicio y en otro paciente el inicio de calcitriol coincidió con el momento de la randomización (ver tabla II).

Como método estadístico para comparar los valores al inicio y final del estudio se utilizó el método de la «t» de Student para datos pareados.

RESULTADOS

Un paciente del grupo carbonato no completo el seguimiento por recibir un trasplante renal durante el período de los tres meses de estudio.

En los restantes 11 pacientes en tratamiento con carbonato cálcico, se observó al final del período de estudio un descenso medio leve pero no significativo de la calcemia (Ca pre 2,71 ± 0,11 mmol/l, Ca post 2,68 ± 0,13 mmol/l), así como un leve aumento de la fosforemia que pasó de 1,86 ± 0,59 mmol/l al inicio del período a 1,92 ± 0,44 mmol/l al final del mismo (tabla I). Por el contrario en el grupo de pacientes que fueron transferidos a tratamiento con acetato, la calcemia descendió de 2,72 ± 0,1 mmol/l a 2,63 ± 0,9 mmol/l (p = 0,027) y la fosforemia de

Tabla I. Grupo de pacientes en tratamiento con carbonato cálcico.

	CA	ca	P	p	PTH	pth	calcitriol
C	2,62	2,70	1,4	1,1	10,9	19,9	0,25 ugr/hd v.o.
C	2,60	2,80	1,3	1,6	8,5	6,0	
C	2,63	2,58	1,8	1,7	10,1	8,3	
C	2,86	2,59	1,1	2,2	2,2	7,0	
C	2,83	2,80	3,1	1,7	8,8	6,8	
C	2,88	2,91	2,7	2,5	0,5	0,5	
C	2,82	2,80	1,7	2,4	7,3	17,7	
C	2,62	2,60	2,0	2,2	33,0	32,0	1 ugr/sem i.v.
C	2,60	2,70	1,9	1,9	17,2	20,9	
C	2,64	2,46	1,9	2,3	13,3	27,5	
C	2,80	2,59	1,6	1,5	1,5	1,5	
media	2,71	2,68	1,86	1,92	10,3	13,38	
desv. std	0,11	0,13	0,59	0,44	9,09	10,59	

p = 0,537

p = n.s.

CA = calcio basal;
ca = calcio tres meses;

P = fósforo basal;
p = fósforo a los tres meses;

PTH = PTH-i basal;
pth = PTH-i a los tres meses.

Tabla II. Grupo de pacientes en tratamiento con acetato cálcico.

	CA	ca	P	p	PTH	pth	calcitriol
A	2,80	2,53	1,9	1,7	6,2	10,8	
A	2,70	2,64	2,4	1,7	6,4	27,0	
A	2,80	2,75	2,1	2,1	47,0	62,3	1 ugr/Hd i.v.
A	2,86	2,75	3,5	2,3	97,0	7,40	
A	2,70	2,70	2,2	1,9	9,9	4,4	
A	2,65	2,56	2,1	1,3	3,3	2,6	
A	2,65	2,70	2,3	2,1	127	64,4	1 ugr/Hd i.v.
A	2,70	2,60	2,1	1,8	21,8	21,4	
A	2,75	2,70	2,7	2,4	54,0	17,5	0,25 ugr/Hd v.o.
A	2,60	2,64	2,2	2,1	22,0	28,6	0,50 ugr/Hd v.o.
A	2,90	2,50	2,5	1,9	1,0	2,8	
A	2,58	2,50	2,1	1,6	24,8	20,7	
media	2,72	2,63	2,34	1,9	35,03	28,04	
desv. std	0,10	0,09	0,42	0,31	40,11	25,15	
	p = 0,027		p = 0,009				
CA = calcio basal;	P = fósforo basal;		PTH = PTH-i basal;				
ca = calcio tres meses;	p = fósforo a los tres meses;		pth = PTH-i a los tres meses.				

2,34 ± 9,42 mmol/l a 1,90 ± 0,31 mmol/l (p = 0,009) (tabla II).

La PTH-i no presentó variaciones significativas en ninguno de los dos grupos. En el grupo tratado con carbonato la media se elevó de 10,3 ± 0,90 pmol/l a 13,38 ± 10,59 pmol/l mientras que en el grupo acetato descendió de 35,03 ± 40,11 pmol/l a 28,04 pmol/l.

DISCUSION

La hiperfosforemia se inicia en fases precoces de la insuficiencia renal crónica y es un potente estímulo sobre las glándulas paratiroides⁵ a través de dos vías distintas. Es conocido que el aumento de P conduce a una inhibición de la 1-alfa-hidroxilasa renal⁶, responsable de la transformación de las 25 (OH) vitamina D₃ en 1,25 (OH) 2 D₃ o calcitriol. El calcitriol estimula la absorción intestinal de calcio que a su vez frena la PTH y también actúa directamente sobre los receptores de las glándulas paratiroides inhibiendo el RNA-mensajero de la pre-pro-PTH⁷. Por tanto, la distimión de los niveles de calcitriol conducirá a la hiperfunción de las glándulas paratiroides. Hoy en día se conoce además una segunda vía por la que el P ejerce un estímulo directo sobre las glándulas paratiroides incrementando los niveles de RNA-mensajero de la pre-pro-PTH⁸.

El control del P se ha realizado durante años mediante quelantes portadores de aluminio, ya que la experiencia anterior de utilizar carbonato cálcico se desechó por el riesgo de hipercalcemia y la dificultad en la ingesta por parte del paciente debido al mal sabor que presentaban estos compuestos. Pero se ha demostrado que la utilización de compuestos de alumi-

nio ha conducido al acúmulo de éste en diversos órganos de la economía⁹, como cerebro, hueso e hígado, dando lugar a importantes trastornos como anemia¹⁰, osteopatía adinámica¹¹ o encefalopatía aluminica que lleva al coma y a la muerte del paciente¹².

Estos hechos acompañado de la comercialización reciente de quelantes portadores de Ca con mejor tolerancia oral ha reintroducido de nuevo agentes como el acetato^{13,14} o el carbonato cálcico¹⁵ con buenos resultados.

El problema se plantea cuando el tratamiento se inicia de forma tardía, es decir, en pacientes que ya han desarrollado un HPT secundario severo y que para su control precisan dosis elevadas de calcitriol, pues en estos el riesgo de hipercalcemia es elevado. Si no se consigue controlar la hiperfosforemia y el producto fosfocálcico es elevado, el riesgo de calcificaciones metastásicas viscerales, extraarticulares o vasculares también es muy alto^{16,17}.

Es importante hallar un quelante del fósforo con la mayor capacidad quelante y el menor poder hipercalcemiantes posible. Existen diversos trabajos en la literatura que hacen referencia a la mejor eficacia del acetato cálcico frente al carbonato¹⁸⁻²¹, aunque también existen otros autores que no encuentran diferencias^{22,23}. El acetato parece presentar ventajas también en cuanto a la solubilidad a nivel gástrico en cualquier pH, cosa que no ocurre con el carbonato que necesita imprescindiblemente un pH ácido para su disolución y absorción²⁴. Otro inconveniente del carbonato cálcico es que puede facilitar la absorción de aluminio en los pacientes en los que sea necesaria la adición de hidróxido de aluminio por hipercalcemia²⁵. Por el contrario, el acetato se comporta de forma inerte en este aspecto.

Revisando la capacidad de absorción del fósforo a nivel gastrointestinal que presentan estos productos se ha observado que el acetato quela el 98% del total de fósforo de la dieta mientras que la capacidad quelante del carbonato llega sólo al 30%²⁴.

En nuestro estudio hemos recogido pacientes que llevaban carbonato cálcico como quelante del P, con diferentes grados de HPT secundario. Los pacientes con niveles elevados de PTH-i, en los que las cifras de calcemia lo permitían recibían tratamiento con calcitriol. La característica común era la presencia de Ca en el límite alto de la normalidad, lo que hacía necesario plantearse añadir compuestos de aluminio.

Se decidió valorar la respuesta al acetato cálcico sin variar el resto de tratamiento.

En todos nuestros pacientes del grupo acetato se produjo una disminución del P, pese a que por azar se habían incluido en este grupo pacientes con mayor grado de HPT, mayores niveles de fósforo y que el número de pacientes que recibían tratamiento con calcitriol era mayor (33% frente a un 18% en los pacientes del grupo carbonato).

La reducción significativa de la calcemia en el grupo acetato manteniéndose invariadas las del grupo carbonato se debe probablemente al hecho de que, a igualdad de poder quelante de la sal cálcica utilizada en cada caso, se administró menos calcio elemento.

Estos resultados permiten afirmar que el acetato cálcico puede ser un buen quelante del P en los pacientes con insuficiencia renal crónica y que puede estar especialmente indicado en aquellos que requieran dosis elevadas de quelantes y en los que el riesgo de hipercalcemia sea mayor, como es el caso de un HPT secundario severo o en caso de una enfermedad ósea adinámica en los que la incorporación de calcio al hueso puede estar bloqueada.

BIBLIOGRAFIA

- Adler AJ, Berlyne GM: Phosphate retention and the generation of secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrology* 6: 414-421, 1986.
- Clarkson EM, Mc Donald SS, de Wardener AE: The effect of a high intake of calcium carbonate in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 30: 425-438, 1966.
- Berlyne GM, Ben-Air J, Pest D, Weinberger T, Stern M, Gilmore GR, Levine R: Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure. *Lancet* ii: 494-496, 1970.
- Meric F, Yap P, Bia MJ: Calcium acetate: new hope in the treatment of uremic hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 16: 459-464, 1990.
- Bover J, Rodríguez M, Trinidad P, Jara A, Martínez ME, Machado L, Llach F, Fenselfedl AJ: Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat. *Kidney International* 45: 953-961, 1994.
- Hugues MR, Haussler MR, Wergedal y cols.: Regulation of plasma 1 alpha 25 dihydroxy vitamin D3 by calcium and phosphate. *Clin Res* 23: 323 A, 1975.
- Silver J, Rousell T, Lettieri D, Sherwood LM: Regulation by vitamin D3 metabolites of messenger RNA for pre-pro-parathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Nat Acad Sci* 82: 4270, 1985.
- Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A: High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Intern* 50: 1872-1878, 1996.
- Saluski IB, Foley J, Nelson P, Goodman WG: Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *New Eng J Med* 324: 527-531, 1991.
- Swartz RJ, Dombrowski J, Bumatswka-Hledin M, Mayor G: Microcytic anemia in dialysis patients. Reversible marker of aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 9: 217-223, 1987.
- Hodsman AB, Sherrard DJ, Alfrey AC, Ott S, Brickman AS, Miller NL, Malloney NA, Coburn JW: Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin End Metab* 54: 539-546, 1982.
- Bakin AA, Krykorczyk DO, Berman E, Dunea G: Acute fatal hyperaluminemia encephalopathy in undialyzed and recently dialyzed uremic patients. *ASAIO Trans* 32: 171-176, 1986.
- Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L, Fordtran JS: Calcium acetate an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney International* 36: 690-695, 1989.
- Emmett M, Sirmon M, Kirkpatrick WG, Nolan ChR, Schmitt GW, Cleveland MvB: Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* XVII: 544-550, 1991.
- Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, Windus D, Delmez J: Long-term effect of calcium carbonate and 2,5 mEq/l calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 36: 897-903, 1989.
- Malluche HH, Faugere MC: Renal osteodystrophy. *New Eng J of Med* 321: 317-319, 1989.
- Fulladosa X, González MT, Cruzado JM, Andrés E, Castela AM, Griñó JM, Alsina J: Metastatic pulmonary calcifications in severe secondary hyperparathyroidism: evolution after renal transplantation. *Transpl Proceed* 27: 2272-2276, 1995.
- Pflanz S, Henderson IS, McElduff N, Jones MC: Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate binding agents in chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 9: 1121-1124, 1994.
- Biagini M, Malaguti M, Sicoli R, Capece R, Friggi A, Ciaffi G, Bargagna R: Treatment of uremic hyperphosphatemia with calcium acetate: a safe alternative to calcium carbonate. *Biomat Art Cells Immob Biotech* 20: 1193-1199, 1992.
- Caravaca F, Santos I, Cubero JJ, Espárrago JF, Arrobas M, Pizarro JL, Robles R, Sánchez-Casado E: Calcium carbonate as phosphate binders in hemodialysis patients. *Nephron* 60: 423-427, 1992.
- Ring T, Nielsen C, Paulin Andersen S, Behrens JK, Sodermann B, Komerup HJ: Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphorus binders in patients on chronic hemodialysis: a controlled study. *Nephrol Dial Transpl* 8: 341-346, 1993.
- Almirall J, Veciana LL, Llibre J: Calcium acetate versus calcium carbonate for the control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 14: 192-196, 1994.
- Ben Hamida F, El Esper I, Compagnon M, Morinière Ph, Fournier A: Long-term (six months) cross over comparison of calcium acetate with calcium carbonate as phosphate binder. *Nephron* 63: 258-262, 1993.
- Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS: Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical in vivo and in vitro study. *J Clin Invest* 83: 66-73, 1989.
- Nolan ChR, Califano JR, Butzin CA: Influence of calcium acetate and calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney Int* 38: 937-941, 1990.